

Rassegna

Review

Ipertensione polmonare e HIV. Istituzione di un Registro nella Regione Lazio

Pulmonary hypertension and HIV: implementation of a Regional Registry

Nicola Petrosillo, Pierangelo Chinello, Dario Vizza¹, Stefania Cicalini

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani", IRCCS, Roma;
¹Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Respiratorie, Università "La Sapienza", Roma, Italy

INTRODUZIONE

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) viene chiamato in causa in diverse complicazioni cardiopolmonari, sia di carattere infettivo che non infettivo [1]. Nell'epoca della nuova e potente terapia antiretrovirale (HAART, Highly Active Anti-Retroviral Therapy), che ha determinato un aumento dell'aspettativa di vita e una riduzione delle infezioni opportunistiche, si presta molta più attenzione alle complicanze non infettive legate all'HIV, quali la miocardiopatia, la pericardite e l'ipertensione polmonare (IP). In epoca pre-HAART alcune di queste, come l'IP, restavano misconosciute a causa del rapido decorso dell'infezione da HIV e della gravità delle infezioni opportunistiche.

Il primo caso di IP in un soggetto HIV-positivo fu descritto nel 1987 [2]. Il paziente si presentò alle cure mediche lamentando dispnea ed edema agli arti inferiori. La radiografia del torace mostrava un allargamento del ventricolo destro e delle arterie polmonari. Il cateterismo cardiaco rilevò la presenza di un'elevata pressione atriale destra. Il paziente morì tre giorni dopo il ricovero e all'esame autoptico emerse la presenza di lesioni plessiformi a carico dei vasi polmonari.

Negli ultimi anni si è data grande importanza al ruolo patogenetico di HIV e alle manifestazioni cliniche dell'IP HIV-associata (IPHA), che oggi costituisce uno degli eventi più gravi che possono colpire un soggetto HIV-positivo [3-7].

L'IP è una malattia rara: le stime parlano di un'incidenza di 1-2 casi per milione per anno

nella popolazione generale [8]. L'incidenza dell'IPHA si attesta invece intorno allo 0,1% per anno tra i soggetti HIV-positivi, con un rischio relativo superiore a 600; essa può insorgere sia negli stadi precoci che tardivi dell'infezione da HIV e non sembra correlata al grado di immunodeficienza [9, 10]. Non vi sono particolari fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione da HIV che siano correlati con l'IPHA.

Definizioni

La Conferenza Internazionale sull'Ipertensione Polmonare tenutasi ad Evian, in Francia, nel 1998 propose una classificazione dell'ipertensione polmonare in cui si distinguevano le forme che colpivano direttamente l'albero arterioso polmonare da quelle che interessavano principalmente il circolo venoso o che danneggiavano la circolazione polmonare alterando le strutture o la funzione ventilatoria [11]. La classificazione è riportata nella Tabella 1.

La conferenza del 1998 abbandonò l'uso del termine *ipertensione polmonare secondaria*, mentre la dizione *ipertensione polmonare primitiva* (IPP) rimase ad indicare l'IP arteriosa familiare o sporadica di origine sconosciuta. Nella terza Conferenza Mondiale sull'Ipertensione Polmonare tenutasi a Venezia nel 2003 si decise poi di non parlare più di IPP, ma di ipertensione polmonare arteriosa idiopatica (IPAI) o, se geneticamente dimostrato, familiare (IPAF) [11]. Per quanto riguarda la diagnosi di IP, la maggior parte degli esperti riconosce i criteri diagnostici riportati nel *National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension*: si parla di IP quando la pressione media in arteria polmo-

Tabella 1 - Nomenclatura e classificazione diagnostica dell'IP. Evian 1998.

<p>1. IPA</p> <p>1.1 IPP</p> <p>a) IPAI</p> <p>b) IPAF</p> <p>Correlata a:</p> <p>a) collagenopatie</p> <p>b) shunt congenito sistemico-polmonare</p> <p>c) ipertensione portale</p> <p>d) infezione da HIV</p> <p>e) farmaci/tossici</p> <p>1) anoressizzanti</p> <p>2) altri</p> <p>f) IP persistente del neonato</p> <p>g) altro</p> <p>2. Ipertensione polmonare venosa</p> <p>2.1 patologia dell'atrio o ventricolo sinistro</p> <p>2.2 valvulopatia del cuore sinistro</p> <p>2.3 compressione <i>ab estrinseco</i> delle vene polmonari</p> <p>a) mediastinite fibrosante</p> <p>b) adenopatia o neoplasie</p> <p>2.4 malattia veno-occlusiva polmonare</p> <p>2.5 altro</p> <p>3. IP associata a patologie dell'apparato respiratorio e/o ipossiemia</p> <p>3.1 BPCO</p> <p>3.2 interstiziopatie</p> <p>3.3 apnea ostruttiva durante il sonno</p> <p>3.4 disturbi da ipoventilazione alveolare</p> <p>3.5 permanenza prolungata ad elevate altitudini</p> <p>3.6 patologia polmonare neonatale</p> <p>3.7 displasia alveolo-capillare</p> <p>3.8 altro</p> <p>4. IP da patologia tromboembolica cronica</p> <p>4.1 ostruzione tromboembolica delle arterie polmonari prossimali</p> <p>4.2 ostruzione delle arterie polmonari distali</p> <p>a) embolia polmonare (trombi, neoplasie, parassiti, corpi estranei)</p> <p>b) trombosi in situ</p> <p>c) anemia falciforme</p> <p>5. IP da patologie che colpiscono direttamente i vasi polmonari</p> <p>5.1 Patologie infiammatorie</p> <p>a) schistosomiasi</p> <p>b) sarcoidosi</p> <p>c) emangiomatosi polmonare capillare</p> <p>d) altro</p>	<p>nare supera i 25 mmHg a riposo o i 30 mmHg sotto sforzo [12]. La diagnosi di IPAI si basa sull'esclusione di altre cause note di IP, come le valvulopatie del cuore sinistro, alcune cardiopatie congenite, collagenopatie, tromboembolie, patologie respiratorie. Deve, inoltre, essere esclusa l'assunzione di farmaci anoressizzanti o di stupefacenti come la cocaina.</p> <p>La IPHA è una patologia a carico del distretto vascolare polmonare con caratteristiche cliniche ed anatomopatologiche simili a quelle dell'IPAI, ma insorta in un soggetto con infezione da HIV. Devono essere indagate nei pazienti HIV-positivi tutte le possibili altre cause di IP. Il ruolo della tossicodipendenza per via endovenosa è controverso: se da un lato essa è frequentemente associata all'IP nei soggetti sieropositivi, dall'altro solo l'assunzione di cocaina per via endovenosa sembra una causa indipendente di IP [1]. Uno studio autoptico ha evidenziato come l'iniezione di piccole particelle contenenti talco possa provocare la comparsa di granulomi a livello delle arteriole polmonari, con secondario aumento delle resistenze vascolari [13]. Tuttavia, diversi lavori eseguiti in epoca pre-AIDS hanno dimostrato come l'eroina comunemente usata non contenga materiale cristallino sufficiente ad indurre trombosi a livello polmonare e tale osservazione è stata confermata anche da studi autoptici eseguiti su tossicodipendenti [14, 15].</p> <p><i>Patogenesi</i></p> <p>I meccanismi patogenetici sottostanti allo sviluppo dell'IPHA rimangono tuttora poco chiari. Poiché nelle cellule endoteliali polmonari non si è trovata la presenza di HIV né del suo genoma, si ipotizza un'azione indiretta del virus attraverso secondi messaggeri quali citochine, fattori di crescita, endoteline [16-18]. Tale ipotesi è rafforzata dal riscontro di un infiltrato infiammatorio perivascolare in campioni di tessuto polmonare prelevato da pazienti con IPHA [19, 20]. Secondo Fisher e coll. [21] il virus HIV, attraverso la glicoproteina 120 dell'<i>envelope</i>, potrebbe provocare il rilascio di mediatori quali endotelina-1 (ET-1), IL-6 e TNF-α, con secondario danno endoteliale e vasocostrizione a carico delle arterie polmonari.</p> <p>In uno studio condotto presso l'Istituto "L. Spallanzani" di Roma su 20 pazienti con IPHA è stata riscontrata una maggiore concentrazione plasmatica di IL-6 ed ET-1 rispetto ai pazienti con infezione da HIV senza ipertensione polmonare (0.82 ± 0.03 pg/mL <i>vs</i> 0.2 ± 0.03 per IL-6</p>
<p>IPA: Ipertensione Polmonare Arteriosa. IPP: Ipertensione Polmonare Primitiva. IPAI: Ipertensione Polmonare Arteriosa Idiopatica. IPAF: Ipertensione Polmonare Arteriosa Familiare. BPCO: Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva, da: Rubin LJ, Chest 2004 [11].</p>	

[$p < 0.001$]; 6.0 ± 3 vs 1.0 ± 0.1 per ET-1 [$p < 0.001$], rispettivamente) [22]. La concentrazione di IL-6 ed ET-1 era significativamente correlata con il grado di ipertensione polmonare, ma non con il numero di linfociti CD4+ o con il livello di viremia plasmatica. L'ET-1, oltre ad essere un vaso-costrittore, ha uno spiccato effetto inotropo positivo, induce mitosi a livello cellulare ed è in grado di stimolare il sistema renina-angiotensina-aldosterone e il sistema simpatico. L'azione di ET-1 si esplica sia a livello dei vasi arteriosi di resistenza che dei vasi venosi. Alti livelli di ET-1 sono stati rilevati anche in pazienti HIV-negativi con IP.

In pazienti con IPHA è stata inoltre evidenziata a livello dell'endotelio vascolare polmonare la presenza di elevate concentrazioni del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGF) [23]. L'eccesso di PDGF, in associazione con l'iperproduzione di altre citochine e di ET-1, può stimolare l'iperplasia delle cellule muscolari lisce vasali e indurre una modificazione morfo-funzionale delle cellule endoteliali, determinando come risultato finale le alterazioni istopatologiche tipiche dell'ipertensione polmonare primitiva.

Un altro meccanismo patogenetico ipotizzato prevede che nei pazienti con IPHA vi sia un'attivazione dei recettori α_1 adrenergici presenti a livello delle cellule muscolari lisce del circolo polmonare [23]. Tale attivazione potrebbe essere indotta dall'ipossia, da brusche variazioni di pressione nel circolo polmonare o da un aumento della concentrazione delle catecolamine circolanti, con conseguente ipertrofia-iperplasia delle cellule muscolari lisce e aumentata contrattilità. È stato anche dimostrato come nei pazienti con AIDS vi sia una costante attivazione della midollare del surrene con ipersecrezione cronica di catecolamine.

Nei pazienti con infezione da HIV è spesso presente anche una coinfezione da virus HBV e/o HCV. Vari studi hanno dimostrato un aumento della produzione epatica e una ridotta metabolizzazione di ET-1 nei pazienti con cirrosi epatica [23]. È verosimile che sia questo il motivo per cui nei pazienti con IPHA e cirrosi da HBV-HCV è stata riscontrata una pressione sistolica in arteria polmonare più elevata rispetto a quella dei pazienti con IPHA senza cirrosi.

Recentemente Cool e coll. hanno dimostrato la presenza di HHV-8 nelle lesioni vascolari plesiformi e nelle cellule parenchimali polmonari di 10 su 16 (62%) pazienti con IPAI, mentre lo stesso virus è stato riscontrato in solo 1 su 14

pazienti (7%) con IP dovuta ad altre cause [24]. Inoltre, le lesioni vascolari tipiche dell'IPAI si sono rivelate per molti versi simili a quelle del sarcoma di Kaposi, nel quale il ruolo patogenetico dell'HHV-8 è meglio definito. In entrambe le patologie, infatti, le cellule coinvolte presentano espressione di marker sia endoteliali che del muscolo liscio, aumentata espressione di Bcl-2, ridotta espressione di p27, aumentata produzione del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), espressione del recettore 2 del VEGF, con un infiltrato di macrofagi e linfociti. Per questi motivi gli Autori propongono un ruolo di un virus vasculotropo come HHV-8 nella patogenesi dell'IPAI attraverso l'alterazione dei meccanismi di crescita delle cellule endoteliali.

Poiché l'IPHA colpisce solo una minoranza dei pazienti HIV-positivi, è verosimile che nello sviluppo della malattia siano implicati anche fattori genetici. In alcuni studi tra i pazienti con IPHA si è dimostrata una maggior espressione di HLA DR6 e dei suoi sottotipi DRB1 1301/2 e DR52 rispetto ai controlli sieropositivi senza IP, il che potrebbe suggerire un ruolo favorente di alcuni alleli del complesso maggiore di istocompatibilità; tale riscontro però non sarebbe stato confermato da altri lavori [3, 25, 26].

Presentazione clinica

L'età media dei pazienti con IPHA è 33 anni, ma tutte le età possono essere colpite [1]. Il rapporto M:F è circa 1,5:1, mentre tra gli HIV-negativi con IP è 1:1,7; questo dato può essere dovuto al maggior numero di maschi tra gli HIV-positivi [1, 27]. Molti dei sintomi lamentati dai pazienti affetti da IPHA sono dovuti a disfunzione del ventricolo destro. La prima manifestazione clinica è la facile affaticabilità, accompagnata da dispnea da sforzo. Poiché la dispnea può essere dovuta a molte altre cause tra i pazienti con infezione da HIV, la diagnosi di IP è in genere tardiva e viene posta quando i segni clinici e strumentali di una grave ipertensione polmonare sono già conclamati.

In una revisione di 131 casi di IPHA, Mehta e coll. trovarono che la dispnea era il disturbo più frequentemente lamentato dai pazienti (85% dei casi), seguito da edema agli arti inferiori (30%), tosse non produttiva (19%), facile affaticabilità (13%), sincope o lipotimia (12%) e dolore toracico [28]. La sindrome di Raynaud è una rara manifestazione associata a forme gravi di IP [29]. Raucedine o disфония possono essere dovuti a compressione estrinseca del nervo la-

ringeo ricorrente da parte dell'arteria polmonare dilatata. L'emottisi è estremamente rara [1]. Il dolore toracico legato all'IP è in genere scatenato dallo sforzo fisico.

Tra l'inizio dei sintomi e la diagnosi di IPHA di solito passano circa 6 mesi; questo periodo è più breve di quello riscontrato tra gli HIV-negativi con IP, che si aggira intorno ai due anni e mezzo [27, 28]. Una possibile spiegazione di questa differenza risiede nel fatto che dopo la prima diagnosi di infezione da HIV i pazienti sieropositivi sono sottoposti a controlli clinici più frequenti rispetto agli HIV-negativi. Non si può escludere, tuttavia, che tra i soggetti HIV-positivi l'IP presenti un decorso più aggressivo. I reperti più frequenti all'esame obiettivo sono l'aumento del secondo tono sul focolaio dell'arteria polmonare, la presenza di toni aggiunti, ritmo di galoppo, soffi da insufficienza mitralica e polmonare, turgore giugulare, edema periferico; può essere udibile anche un soffio sistolico da eiezione sul focolaio della polmonare [28].

Diagnosi

La diagnosi di IPHA può essere posta solo dopo che in un paziente HIV-positivo sono state escluse tutte le altre cause di IP; in particolare è utile indagare la presenza di interstiziopatie polmonari, polmonite da *Pneumocystis carinii* o da *Cytomegalovirus*, malattia veno-occlusiva polmonare, embolia polmonare, polmonite interstiziale linfocitaria, sarcoma di Kaposi polmonare. Occorre poi acquisire specifiche informazioni inerenti alla presenza di altre malattie concomitanti, l'uso di cocaina o altre sostanze per via endovenosa, l'assunzione di farmaci anoressizzanti.

La radiografia del torace nelle fasi iniziali di malattia risulta spesso nella norma. Negli stadi più avanzati si può riscontrare un allargamento delle arterie polmonari principali con attenuazione del disegno vascolare periferico ed aumento delle dimensioni del ventricolo destro, evidente soprattutto nella proiezione latero-laterale (30). Il parenchima polmonare è in genere esente da lesioni. La radiografia del torace è utile anche per escludere possibili forme di IP secondarie ad interstiziopatia polmonare, congestione venosa polmonare, BPCO, cifosi.

L'ECG generalmente mostra deviazione assiale destra ed ipertrofia del ventricolo destro. Si possono avere segni di ipertrofia atriale destra con onde P alte in D_2 , D_3 e aVF; onde R alte in V_1 e onde S anomale in V_5 - V_6 ; blocco di branca de-

stro completo o incompleto; sottoslivellamento del tratto ST e inversione dell'onda T nelle derivazioni destre [1, 30]. L'ECG non è abbastanza sensibile da poter servire come indagine di screening per l'individuazione dell'IP. Le sensibilità della deviazione assiale destra e dell'ipertrofia del ventricolo destro nell'identificazione dell'IP in un gruppo di 61 pazienti con IPAI o IP secondaria a collagenopatie sono risultate pari al 73% e al 55% rispettivamente [31]. Alcune caratteristiche dell'ECG in pazienti già noti come affetti da IP possono avere valore prognostico. Un'ampiezza dell'onda P in $D_2 \geq 0.25$ mV è associata ad un rischio relativo pari a 2.8 di morte entro 6 anni ed ogni incremento di 1 mm nell'ampiezza dell'onda P in D_3 fa aumentare di 4.5 volte il rischio di morte [32].

L'ecocardiografia transtoracica (ETT) si è rivelata estremamente utile per la diagnosi di IPHA. Le più frequenti caratteristiche ecocardiografiche bidimensionali sono: appiattimento sistolico del setto interventricolare, ingrandimento dell'atrio e ventricolo destro, riduzione delle dimensioni sia sistoliche che diastoliche del ventricolo sinistro. Non è raro il riscontro di pervietà del forame ovale e di versamento pericardio. L'ETT è utile anche per escludere patologie congenite, valvolari o miocardiche. L'ecocardiografia Doppler (ED) può fornire una stima della pressione sistolica in arteria polmonare (PSAP) qualora sia presente un *jet* di reflusso mitralico ed in assenza di stenosi polmonare. Si ritiene, infatti, che la PSAP sia equivalente alla pressione sistolica ventricolare destra (PSVD) e che quest'ultima sia pari alla somma del gradiente pressorio atrio-ventricolare destro e della pressione atriale destra (PAD). La PAD usata per questo calcolo può corrispondere ad un valore standardizzato, oppure può essere stimata sulla base delle caratteristiche ecocardiografiche della vena cava inferiore o dell'altezza del polso venoso giugulare. Il gradiente pressorio atrio-ventricolare destro viene approssimato a $4v^2$ grazie alla formula di Bernoulli modificata, ove v è la velocità del *jet* di reflusso mitralico in metri al secondo. Quindi $PSVD = 4v^2 + PAD$ [30]. Numerosi studi riportano una correlazione significativa tra il valore della PSVD stimato con l'ED e quello misurato con la cateterizzazione invasiva del cuore destro; in un lavoro invece non viene riscontrata tale correlazione [33-40]. L'entità dell'IP può essere valutata anche in base ai *pattern* di eiezione ventricolare destra, il che può essere molto utile quando i *jet* di rigurgito tricuspide o polmonare sono assenti o

non valutabili [39, 41]. La sensibilità e la specificità dell'ED nell'identificazione dei pazienti con IP variano da 0,79 a 1, e da 0,6 a 0,98, rispettivamente [33, 34, 42-45]. L'ecocardiografia, inoltre, può essere un metodo utile e non invasivo per seguire nel tempo gli effetti della terapia medica, che dovrebbe portare ad una progressiva riduzione delle dimensioni delle cavità cardiache destre e della PSVD.

Il cateterismo cardiaco costituisce l'indagine più accurata per la determinazione della pressione arteriosa polmonare [1, 30]. Esso consente inoltre di misurare la PAD, la pressione di incuneamento capillare polmonare, il flusso ematico polmonare e la saturazione d'ossigeno del sangue venoso misto; permette inoltre di calcolare le resistenze vascolari polmonari. Il cateterismo cardiaco fornisce importanti indici di gravità della malattia, contribuendo ad escludere possibili misconosciute cause di IP, come la presenza di shunt intracardiaci o extracardiaci e patologie a carico dell'atrio o del ventricolo sinistro, consente di valutare il grado di compromissione delle cavità cardiache destre misurando la PAD e la portata cardiaca [31]. Nei pazienti con IPHA il cateterismo cardiaco dimostra la presenza di valori pressori in arteria polmonare tre o più volte maggiori che di norma, aumento della PAD e diminuzione della portata cardiaca. Le pressioni nelle cavità sinistre del cuore sono in genere normali, anche se un'estrema dilatazione delle cavità di destra può portare ad una compressione di quelle di sinistra determinando un aumento delle pressioni diastoliche. La pressione di incuneamento capillare polmonare è di solito normale. È stato tuttavia dimostrato che la compliance diastolica del ventricolo sinistro viene significativamente alterata in corso di IPHA e quindi la pressione di incuneamento capillare polmonare tende ad aumentare negli stadi avanzati di malattia [1].

In alcuni casi può rendersi necessario il ricorso al cateterismo sinistro per la misurazione delle pressioni in atrio e ventricolo sinistro. Infatti, anche nei casi in cui il gradiente transpolmonare è elevato, se la pressione di incuneamento capillare polmonare, la pressione atriale sinistra o la pressione telediastolica ventricolare sinistra sono pure aumentate non si può porre diagnosi di arteriopatia polmonare isolata [30].

Gli esami di funzionalità respiratoria dovrebbero essere eseguiti per escludere patologie a carico del parenchima polmonare o delle vie aeree. I pazienti con forme gravi di IPHA possono presentare un modesto deficit ventilatorio re-

strittivo o una ridotta capacità di diffusione, che non correlano però con la gravità dell'ipertensione polmonare. L'emogasanalisi può evidenziare alcalosi respiratoria cronica e ipossiemia causata da un alterato rapporto ventilazione-perfusione.

Nei pazienti con ipertensione polmonare da sospetta embolia polmonare è indicata l'esecuzione di una scintigrafia polmonare perfusoria: qualora il sospetto si riveli fondato per il riscontro di un'irregolare distribuzione del tracciante, occorre prendere in considerazione il ricorso all'angiografia polmonare e alla terapia anticoagulante.

La biopsia polmonare è raramente necessaria per la diagnosi di IPHA e va riservata ai casi di più difficile soluzione.

Decorso clinico dell'IPHA: fattori di rischio

In una recente revisione di casi di IPHA riportati in letteratura non è stata evidenziata una correlazione significativa tra il numero di linfociti CD4+ e i valori di PSAP [1]. Fra i 30 pazienti per i quali erano disponibili i due dati, la PSAP media era 73 ± 13 mmHg in 11 soggetti con $CD4 < 200/mm^3$, $73,8 \pm 11,4$ mmHg in 6 pazienti con $CD4$ compresi tra 200 e $400/mm^3$, e $70,5 \pm 18$ mmHg in 13 soggetti con $CD4 \geq 400/mm^3$ (Pearson $R = 0,043$; $p = 0,9$).

La presenza di AIDS conclamato si è invece dimostrata associata a più elevati livelli di PSAP. Fra i 44 pazienti per i quali erano disponibili i dati di PSAP e della classificazione CDC dell'infezione da HIV, la PSAP era $85,4 \pm 17$ mmHg in 12 pazienti con AIDS e $71,8 \pm 15$ mmHg in 32 pazienti con infezione da HIV asintomatica o sintomatica, ma senza AIDS (95% I.C.: 2,98-24,22; $p = 0,013$). È possibile che i più elevati livelli di viremia che spesso si riscontrano tra i pazienti con AIDS abbiano un ruolo, anche se indiretto, nella patogenesi dell'IPHA [16].

Tra i pazienti con IPHA e cirrosi, inoltre, sono stati riscontrati valori di PSAP più elevati (85 ± 21 mmHg) rispetto ai pazienti con IPHA senza cirrosi ($73,1 \pm 15$ mmHg), ma il risultato non era statisticamente significativo (95% I.C.: fra 0,6 e 24,42; $p = 0,06$) [1].

Diversi lavori hanno descritto l'associazione tra ipertensione polmonare ed ipertensione portale: l'ipertensione polmonare è molto più frequente tra i pazienti con ipertensione portale rispetto ai pazienti senza ipertensione portale [46-48]. Su 507 pazienti HIV-negativi con ipertensione portale ma senza ipertensione polmonare nota sottoposti a cateterismo cardiaco, 10

(2%) risultarono affetti da IP e 6 tra questi erano asintomatici [49]. È probabile che l'IP possa essere provocata o aggravata da sostanze vasoattive che giungono ai polmoni passando dal circolo portale a quello sistemico senza essere metabolizzate dal fegato cirrotico di questi pazienti [50].

Terapia dell'IPHA

Non è ancora chiaro quale sia il miglior approccio terapeutico per i pazienti con IPHA [28, 51]. I farmaci impiegati nella terapia dell'IPHA comprendono la terapia anticoagulante, i diuretici e i vasodilatatori; tra quest'ultimi sono stati usati i calcio-antagonisti, l'epoprostenolo per via endovenosa, l'iloprost per via inalatoria, il sildenafil e il bosentan [9, 51-59].

L'uso degli anticoagulanti è consigliato per l'aumentato rischio di trombosi; i diuretici riducono il precario nei pazienti con scompenso destro. I calcio-antagonisti hanno l'effetto di indurre una vasodilatazione arteriosa polmonare con riduzione della pressione media polmonare, ma in molti pazienti l'ipotensione arteriosa sistemica da essi indotta può provocare secondariamente un'ulteriore ipoperfusione del circolo polmonare con aggravamento dell'ipertensione polmonare [1]. L'epoprostenolo, un analogo della prostaciclina, è efficace nel ridurre le resistenze vascolari polmonari e quindi il grado di ipertensione polmonare, ma ha una breve emivita e necessita di infusione continua per via endovenosa. L'iloprost è un analogo della prostaciclina chimicamente stabile che può essere somministrato per via endovenosa, orale od aerosolica. L'efficacia dell'uso per via aerosolica è legata al fatto che le arteriole polmonari intra-acinari sono circondate da unità alveolari per cui possono ricevere l'influsso della deposizione alveolare di vasodilatatori. La breve durata d'azione dell'iloprost richiede 6-9 inalazioni al giorno per ottenere un beneficio clinico duraturo [10]. Il sildenafil è un potente e specifico inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5, già in uso per la disfunzione erettile. Questo farmaco si è rivelato in grado di ridurre la pressione arteriosa polmonare media, le resistenze vascolari polmonari, la PSAP stimata ecocardiograficamente e il senso di dispnea dei pazienti. Può essere somministrato da solo o in associazione con altri vasodilatatori (60). Il bosentan è un antagonista dei recettori ET_A ed ET_B dell'ET-1. Viene somministrato per via orale due volte al giorno e si è dimostrato in grado di migliorare la capacità di esercizio fisico dei pa-

zienti, di ridurre il senso di dispnea e di rallentare la progressione della malattia [61, 62]. Può provocare ipertransaminasemia ed anemia [63]. Secondo alcuni Autori l'IPHA rappresenta un'indicazione precisa al trattamento antiretrovirale, a prescindere dal numero di linfociti CD4; è stato infatti osservato che i pazienti con IPHA in terapia antiretrovirale mostrano al *follow-up* una stabilità o una riduzione dell'ipertensione polmonare valutata mediante ecocardiografia, mentre nei pazienti non trattati si assiste nel tempo a un aumento della PSAP [3, 9]. Nel recente studio di Zuber e coll. 35 pazienti con IPHA sono stati osservati per un periodo mediano di 2.7 anni e valutati con ripetute ED [3]. Tra la prima e l'ultima ED fra i 9 pazienti che non ricevevano alcuna terapia antiretrovirale si è assistito ad un incremento mediano del gradiente pressorio atrio-ventricolare destro (GPAVD) di 25 mmHg, mentre tra i 12 pazienti che assumevano solo inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs) il GPAVD diminuiva di 3 mmHg e tra i 14 pazienti in HAART la riduzione mediana del GPAVD era pari a 21 mmHg ($p < 0.005$). I pazienti ricevevano anche farmaci contro l'ipertensione polmonare (vasodilatatori, diuretici), ma senza differenze significative fra i tre gruppi.

Prognosi

L'IP sembra essere più aggressiva tra i pazienti con infezione da HIV rispetto a quelli HIV-negativi. Nel gruppo di 63 pazienti con IPHA seguito da Mesa e coll. il tasso di sopravvivenza a un anno è stato pari al 51%, mentre tra i soggetti HIV-negativi con IP si attesta intorno al 68% [1, 64]. Nella loro revisione di 131 casi, Mehta e coll. trovarono che metà dei pazienti con IPHA morì durante un periodo mediano di *follow-up* di 8 mesi [28]. Circa due terzi dei decessi erano dovuti a complicazioni correlate all'IP, quali insufficienza cardiaca destra, shock cardiogeno e morte improvvisa. La morte improvvisa sembra essere una complicanza tipica dell'IPHA. L'esperienza del Gruppo di Studio sulla Coorte Svizzera di pazienti HIV ha recentemente evidenziato una riduzione significativa della mortalità tra i pazienti con IPHA sottoposti a HAART rispetto a quelli non trattati o a quelli che ricevevano solo NRTIs [3]. Infatti, durante un periodo mediano di osservazione di 2.7 anni, tra i 14 pazienti che ricevevano l'HAART non si registrò alcun decesso dovuto a cause cardiache, mentre morirono per cardiopatia 5 su 9 pazienti non trattati con terapia antiretro-

virale (56%) e 4 su 12 pazienti che ricevevano solo NRTIs (33%). In analisi multivariata sia la presenza di HAART che una riduzione del GPAVD >10 mmHg si sono dimostrate in grado di ridurre significativamente il rischio di morte.

■ IL REGISTRO PER L'IPERTENSIONE POLMONARE HIV-ASSOCIATA NEL LAZIO

Ad aprile 2004 è stato istituito il Registro per l'IPHA nel Lazio, coordinato dall'Istituto Na-

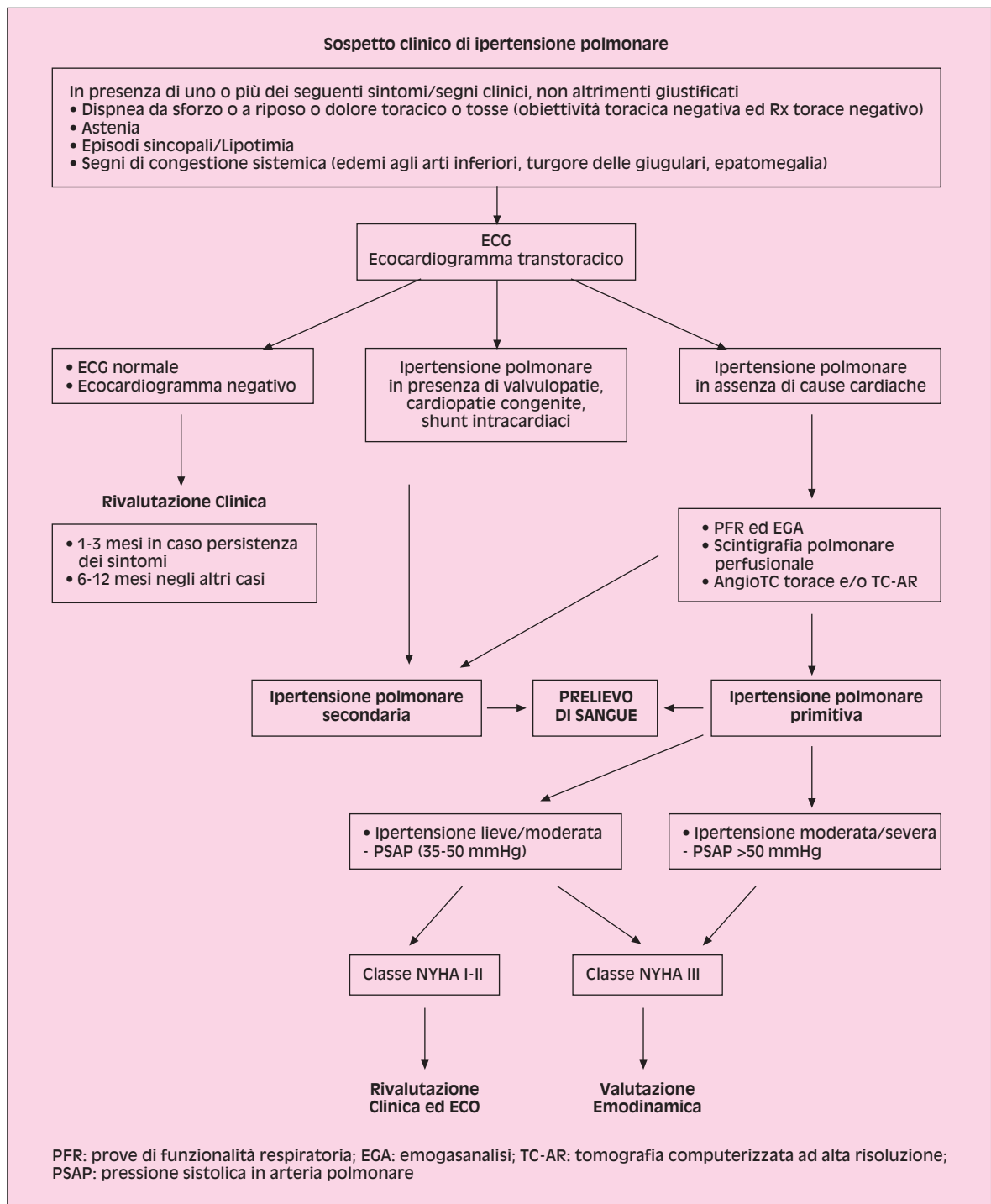


Figura 1 - Algoritmo diagnostico per l'IP HIV-associata.

zionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani" di Roma.

Il Registro, che vede la collaborazione di infettivologi dei diversi Centri di Malattie Infettive nel Lazio, ha tra gli obiettivi quello di definire la reale incidenza e prevalenza di IP primitiva e secondaria nei pazienti con infezione da HIV. A tale scopo è stato predisposto, con la collaborazione di cardiologi specializzati nella gestione di pazienti con IP, un algoritmo diagnostico che possa permettere, attraverso la definizione e standardizzazione dell'iter diagnostico, un'appropriate gestione dei pazienti con sospetto clinico di ipertensione polmonare. L'algoritmo (Figura 1) prevede che i pazienti che presentino, in assenza di cause evidenti, dispnea da sforzo o a riposo, astenia, dolore toracico e/o segni di congestione sistemica (edemi agli arti inferiori, turgore delle giugulari, epatomegalia), debbano eseguire un ecocardiogramma transtoracico. Nel caso in cui l'ecocardiogramma confermi la diagnosi di IP ed escluda la presenza di alcune patologie cardiache che possono essere causa di IP secondaria (valvulopatie, difetti cardiaci con shunt, ecc.), i pazienti andranno sottoposti ad ulteriori indagini strumentali per escludere altre possibili cause di IP (prove di funzionalità respiratoria, emogasanalisi arteriosa, scintigrafia polmonare perfusionale, angioTC torace spirale e/o TC torace ad alta risoluzione). Infine, tutti i pazienti per i quali, al termine degli accertamenti, è stata posta diagnosi di IP primitiva o secondaria, devono essere sottoposti a valutazione cardiologica ed eventualmente a valutazione emodinamica.

Nel Registro andranno arruolati i pazienti con

infezione da HIV viventi per i quali è già stata posta diagnosi di IP primitiva o secondaria e i pazienti con infezione da HIV che nel sospetto clinico di IP vengano sottoposti ad algoritmo diagnostico e per i quali viene posta diagnosi di IP primitiva o secondaria. Il centro di Coordinamento del Registro ha predisposto che i dati relativi ai pazienti vengano raccolti su specifiche schede: una per l'arruolamento, una per il follow-up e una per l'eventuale segnalazione di decesso. La raccolta dei casi di IPHA in un unico Registro potrà permettere di avere a disposizione un maggior numero di pazienti per studiare la malattia nei suoi aspetti epidemiologici, etiopatogenetici e clinici.

■ CONCLUSIONI

L'insorgenza di IPHA durante la malattia da HIV è un evento grave. Qualora un paziente HIV-positivo lamenti una dispnea che rimanga inspiegata dopo le prime appropriate indagini infettivologiche, è opportuno ricercare l'eventuale presenza di IP, soprattutto se vi sono segni di disfunzione ventricolare destra. L'IPHA dovrebbe rientrare nella diagnostica differenziale dei problemi cardiopolmonari dei pazienti con infezione da HIV. Visti i recenti progressi della terapia antiretrovirale, è ragionevole attendersi per il futuro un aumento dei pazienti HIV-positivi con IP o altre cardiopatie.

Key words: pulmonary hypertension; human immunodeficiency virus; echocardiography; diagnosis.

RIASSUNTO

Nell'epoca della nuova e potente terapia anti-retrovirale si presta molta attenzione alle complicanze non infettive legate all'HIV, quali la miocardiopatia, la pericardite e l'ipertensione polmonare (IP). L'IP viene definita come una patologia caratterizzata da un aumento della pressione sistolica in arteria polmonare >25 mmHg a riposo o >30 mmHg durante esercizio fisico. L'incidenza di IP si attesta intorno allo 0,1% per anno tra i soggetti HIV-positivi, mentre nella popolazione generale è di 1-2 casi per milione. Il quadro istopatologico dell'IP HIV-associata (IPHA) non differisce da quello dell'IP idiopatica, sebbene la sua patogenesi sia ancora

scarsamente definita. Nei pazienti con IPHA è necessario escludere cause secondarie di IP come l'uso di sostanze stupefacenti, le valvulopatie, le cardiopatie congenite, le pregresse endocarditi della valvola tricuspide. Il trattamento dell'IPHA non si discosta da quello dell'IP idiopatica e si basa essenzialmente sull'uso di vasodilatatori. Nella Regione Lazio è stato istituito un Registro per l'IP in pazienti HIV-positivi, con l'obiettivo di definire la reale incidenza e prevalenza di IP primitiva e secondaria tra i soggetti con infezione da HIV, e di ottimizzare la gestione dei pazienti con sospetto clinico di IP attraverso la definizione di un algoritmo diagnostico.

SUMMARY

In the era of new, potent antiretroviral therapy, much more attention is being given to non-infectious complications of HIV diseases, such as cardiomyopathy, pericardial effusion and pulmonary hypertension (PH). PH diagnosis is based on a mean pulmonary artery pressure of more than 25 mmHg at rest, or more than 30 mmHg with exercise. The incidence of PH is about 0.1% per year among HIV-positive patients, while in the general population it is 1 to 2 cases per million people. The histopathology of HIV-associated PH (HAPH) is similar to that of idiopathic PH, although its pathogenesis is still unclear. In patients with

HAPH secondary causes of PH must be ruled out, such as intravenous drug abuse, valvulopathy, congenital heart disease and previous tricuspid endocarditis. The treatment of HAPH is not substantially different from that of idiopathic PH and is essentially based on the use of vasodilators. The Regional Authority of Lazio (Italy) has instituted a Registry for PH in HIV-positive patients; its aims are to evaluate the real incidence and prevalence of primitive and secondary PH among patients with HIV infection, and optimise the management of patients with suspected PH through the definition of a diagnostic algorithm.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Petrosillo N., Pellicelli A.M., Boumis E., Ippolito G. Clinical manifestation of HIV-related pulmonary hypertension. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 946, 223-235, 2001.
- [2] Kim K.K., Factor S.M. Membranoproliferative glomerulonephritis and plexogenic pulmonary arteriopathy in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum. Pathol.* 18, 1293-96, 1987.
- [3] Zuber J.P., Calmy A., Evison J.M., et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved haemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 38, 1178-1185, 2004.
- [4] Klings E.S., Farber H.W. The pathogenesis of HIV-associated pulmonary hypertension. *Adv. Cardiol.* 40, 71-82, 2003.
- [5] Burkart K.M., Farber H.W. HIV-associated pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. *Adv. Cardiol.* 40, 197-207, 2003.
- [6] Seoane L., Shellito J., Welsh D., DeBoisblanc P.B. Pulmonary hypertension associated with HIV infection. *South. Med. J.* 94, 635-639, 2001.
- [7] Recusani F., Di Matteo A., Gambarin F., D'Armini A., Klersy C., Campana C. Clinical and therapeutical follow-up of HIV-associated pulmonary hypertension: perspective study of 10 patients. *AIDS.* 17 (Suppl 1), S88-S95, 2003.
- [8] Rubin L.J. Primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 336, 111-117, 1997.
- [9] Opravil M., Pechere M., Speich R., et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension: a case control study; Swiss HIV Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155, 990-995, 1997.
- [10] Badesch D.B., Abman S.H., Ahearn G.S., et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 126 (Suppl 1), S35-S62, 2004.
- [11] Rubin L.J. Introduction: Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 126 (Suppl 1), S7-S10, 2004.
- [12] Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M., et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 107, 216-223, 1987.
- [13] Kringsholm B., Christoffersen P. The nature and the occurrence of birefringent material in different organs in fatal drug addiction. *Forensic. Sci. Int.* 34, 53-62, 1987.
- [14] Overland E.S., Nolan A.J., Hopewell P.C. Alterations of pulmonary function in intravenous drug abusers: prevalence, severity and characterization of gas exchange abnormalities. *Am. J. Med.* 68, 231-237, 1980.
- [15] Tomashefski J.F., Hirsh C.S. The pulmonary vascular lesions of intravenous drug abuse. *Hum Pathol.* 11, 133-145, 1980.
- [16] Humbert M., Monti G., Fartoukh M., et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur. Respir. J.* 11, 554-559, 1998.
- [17] Mette S.A., Palevsky H.I., Pietra G.G., et al. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection: a possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 145, 1196-1200, 1992.
- [18] Ehrenreich H., Rieckmann P., Sinowatz F., et al. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. *J. Immunol.* 150, 4601-4609, 1993.
- [19] Tuder R.M., Groves B., Badesch D.B., et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am. J. Pathol.* 144, 275-285, 1994.
- [20] Voelkel N.F., Tuder R.M. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 8, 2129-2138, 1995.
- [21] Fisher S.D., Bowles N.E., Towbin J.A., Lipshultz S.E. Mediators in HIV-associated cardiovascular disease: a focus on cytokines and genes. *AIDS.* 17 (Suppl 1), S29-S35, 2003.
- [22] Petrosillo N., Pellicelli A.M., Noto P., Liuzzi G., De Longis P., D'Offizi G. Cytokines in HIV-associated pulmonary hypertension [Abstract WePeA5795]. *XIV International AIDS Conference.* Barcelona (Spain), 7-12 July 2002.
- [23] Pellicelli A.M., Palmieri F., Cicalini S., Petrosillo N. Pathogenesis of HIV-related pulmonary hypertension. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 946, 82-94, 2001.

- [24] Cool C.D., Rai P.R., Yeager M.E. et al. Expression of Human Herpesvirus 8 in primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 349, 1113-1122, 2003.
- [25] Coplan N.L., Shimony R.Y., Ioachim H.L., et al. Primary pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency viral infection. *Am. J. Med.* 89, 96-99, 1990.
- [26] Morse J.H., Barst R.J., Itescu S., et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection: an outcome determined by particular HLA class II alleles. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153, 1299-1301, 1996.
- [27] D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M., et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 155, 343-349, 1991.
- [28] Mehta N.J., Khan I.A., Mehta R.N., Sepkowitz D.A. HIV-related pulmonary hypertension. Analytic review of 131 cases. *Chest.* 118, 1133-1141, 2000.
- [29] Aarons E.J., Nye F.J. Primary pulmonary hypertension and HIV infection. *AIDS.* 5, 1276-1277, 1991.
- [30] McGoon M., Guterman D., Stehen V., et al. Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 126 (Suppl 1), S14-S34, 2004.
- [31] Ahearn G.S., Tapson V.F., Rebeiz A., et al. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest.* 122, 524-527, 2002.
- [32] Bossone E., Paciocco G., Iarussi D., et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 121, 513-518, 2002.
- [33] Denton C.P., Cailles J.B., Phillips G.D., et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br. J. Rheumatol.* 36, 239-243, 1997.
- [34] Kim W.R., Krowka M.J., Plevak D.J., et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transplant.* 6, 453-458, 2000.
- [35] Shapiro S.M., Oudiz R.J., Cao T., et al. Primary pulmonary hypertension : improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 30, 343-349, 1997.
- [36] Shen J.Y., Chen S.L., Wu Y.X., et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 18, 147-151, 1999.
- [37] Yock P.G., Popp R.L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation.* 70, 657-662, 1984.
- [38] Currie P.J., Seward J.B., Chan K.L., et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 6, 750-756, 1985.
- [39] Chan K.L., Currie P.J., Seward J.B., et al. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 9, 549-554, 1987.
- [40] Bossone E., Duong-Wagner T.H., Paciocco G., et al. Echocardiographic features of primary pulmonary hypertension. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 12, 655-662, 1999.
- [41] Nagaya N., Satoh T., Uematsu M., et al. Shortening of Doppler-derived deceleration time of early diastolic transmitral flow in the presence of pulmonary hypertension through ventricular interaction. *Am. J. Cardiol.* 79, 1502-1506, 1997.
- [42] Penning S., Robinson K.D., Major C.A., et al. A comparison of echocardiography and pulmonary artery catheterisation for evaluation of pulmonary artery pressures in pregnant patients with suspected pulmonary hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184, 1568-1570, 2001.
- [43] Bossone E., Avelar E., Bach D.S., et al. Diagnostic value of resting tricuspid regurgitation velocity and right ventricular ejection flow parameters for the detection of exercise induced pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Card. Imaging.* 16, 429-436, 2000.
- [44] Pilatis N.D., Jacobs L.E., Rerkpattanapit P., et al. Clinical predictors of pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplant evaluation. *Liver Transpl.* 6, 85-91, 2000.
- [45] Torregrosa M., Genesca J., Gonzales A., et al. Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation.* 71, 572-574, 2001.
- [46] Henkel M., Paquet K.J., Ruhl U. Correlation between pulmonary hypertension and portal hypertension. Two case reports of different forms of pre-sinusoidal portal hypertension. *Leber. Magen. Darm.* 24, 10-14, 1994.
- [47] Arcangeli C., Squillantini G., Santoro G. Association of pulmonary and portal hypertension. *Minerva Cardioangiol.* 44, 343-352, 1996.
- [48] Murata K., Shimizu A., Takase K., Nakano T., Tamada Y. Asymptomatic primary pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis. *J. Gastroenterol.* 32, 102-104, 1997.
- [49] Hadengue A., Benhayoun M.K., Lebrec D., Benhamou J.P. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 100, 520-528, 1991.
- [50] Gosney J.R., Resl M. Pulmonary endocrine cells in plexogenic pulmonary arteriopathy associated with cirrhosis. *Thorax.* 50, 92-93, 1995.
- [51] Golpe R., Fernantes-Infante B., Fernandez-Rosas S. Primary pulmonary hypertension associated with immunodeficiency virus infection. *Post-grad. Med. J.* 74, 400-404, 1998.
- [52] Klings E.S., Farber H.W. Current management of primary pulmonary hypertension. *Drugs.* 61, 1945-1956, 2001.
- [53] Louis M., Thorens J.B., Chevrolet J.C. Calcium-channel blockers (CCB) testing for primary pulmonary hypertension (PPH) associated with HIV infection [abstract]. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147, A536, 1993.
- [54] Aguilar R.V., Farber H.W. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162, 1846-1850, 2000.
- [55] Nunes H., Humbert M., Sitbon O., et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167, 1433-1439, 2003.
- [56] Stricker H., Domenighetti G., Mombelli G. Prostacyclin for HIV-associated pulmonary hypertension [letter]. *Ann. Intern. Med.* 127, 1043, 1997.
- [57] Schuhmacher Y.O., Zdebek A., Huonker M., Kreisel W. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS.* 15, 1747-1748, 2001.
- [58] Carlsen J., Kjeldsen K., Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pul-

monary hypertension. *AIDS*. 16, 1568-1569, 2002.

[59] Opravil M., Sitbon O., Gressin V., *et al.* Safety and efficacy of bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with HIV infection [abstract 1007]. *Antivir. Ther.* 8 (Suppl 1), S469, 2003.

[60] Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F., *et al.* Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann. Intern. Med.* 136, 515-522, 2002.

[61] Rubin L.J., Badesh D.B., Barst R.J., *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 346, 896-903, 2002.

[62] Sitbon O., Gressin V., Speich R., *et al.* Haemodynamic and clinical improvement with bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension associated with HIV infection [Abstract 2568]. *Eur. Heart J.* 24 (Suppl August/Sept), S482, 2003.

[63] Prakash A., Perry C.M. Bosentan. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2, 335-342, 2002.

[64] Mesa R.A., Edell E.S., Dunn W.F., Edwards W.D. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin. Proc.* 73, 37-45, 1998.